

대장암 환자에서 E-cadherin 및 α -catenin의 발현

순천향대학교 의과대학 천안병원 외과학교실, ¹병리학교실

김태윤 · 백무준 · 채만규 · 김성용 · 이문수 · 김창진¹ · 김창호 · 송옥평

Expression of E-Cadherin and α -Catenin in Patients with Colorectal Cancer

Tae Yun Kim, M.D., Moo Jun Baek, M.D., Man Kyu Chae, M.D., Sung Yong Kim, M.D., Moon Soo Lee, M.D., Chang Jin Kim, M.D.¹, Chang Ho Kim, M.D. and Ok Pyung Song, M.D.

Purpose: E-cadherin plays a crucial role in cell-cell adhesion in epithelial tissues. The function of E-cadherin is thought to be regulated by its associated cytoplasmic proteins including α -catenin. Recent studies have shown a correlation between decreased E-cadherin and α -catenin expression and tumor invasion and metastasis.

Methods: We conducted an immunohistochemical staining of epithelial (E)-cadherin and α -catenin expression in 129 tissue samples taken from colorectal cancer patients undergoing surgical treatment by the avidin-biotin-peroxidase complex method. We classified tumors into three types according to the expression modality. Cancer cells with strong expression at the cell-cell boundaries were defined as two positive (++);; when the expression was positive, but not concentrated at the cell-cell boundaries and weak, they were defined as one positive (+);, and when the tumor showed no staining, they were defined as negative (-). The relationships between these three expression types and the clinicopathological features of colorectal cancer were investigated.

Results: The expression type of E-cadherin and α -catenin was two positive (++) in 5 and 20 of the cancer tissue specimens, one positive (+) in 66 and 56, and negative (-) in 58 (45%) and 53 (41.1%). Negative expression of E-cadherin and α -catenin were significantly correlated with tumor differentiation, Dukes's stage, and lymph node metastasis of the colorectal cancer patients ($P < 0.05$).

Conclusion: The expression type of E-cadherin is significantly

correlated to that of α -catenin, and the loss of their expression indicates the invasion and metastasis of colorectal cancer. To predict tumor invasion and metastasis in colorectal carcinoma, it is useful to investigate both the expression of E-cadherin and of α -catenin. (*J Korean Surg Soc* 2001;60:524-530)

Key Words: E-cadherin, α -catenin, Immunohistochemistry, Colorectal carcinoma

중심 단어: E-cadherin, α -catenin, 면역조직화학법, 대장암

Departments of Surgery and ¹Pathology, College of Medicine, Soonchunhyang University Chunan Hospital, Chunan, Korea

서론

암세포의 침윤과 전이에 세포부착인자(adhesion molecule)가 중요한 역할을 하는 것으로 알려지면서 암의 진행 과정 예측에 있어 이들에 대한 관심이 고조되고 있다. 다양한 세포부착분자들에 의한 세포와 세포의 상호작용은 세포의 기능과 분화에 아주 중요한 역할을 한다. 현재 세포부착분자는 100가지 이상이 밝혀졌고 그 유전자도 클론 되어 cadherin, integrin, immunoglobulin superfamily, selectin, CD44 등 5군으로 나누어져 있으며, 이들 각 군의 분자는 생화학적, 유전학적 특징은 다르나, 기능은 서로 연관되어 있다.(1) 세포부착분자 중 cadherin은 가장 중요한 calcium 의존성 부착분자로 동종성 상호작용(homophilic interaction)에 의해 같은 종류의 세포끼리 부착을 매개하는 단백질이며, 칼슘을 제거하면 트립신에 의해 분해되는 칼슘-의존성 막 당단백질로, 면역학적 성질과 분포하고 있는 조직에 따라서 현재 11종류가 알려져 있다. 그중 E-cadherin은 모든 점막 상피의 세포 경계면에 국한하여 발현하여 상피의 구조를 유지하는 데 중요한 성분으로 이 분자는 세포 사이의 접착제 구실만 하는 것이 아니라, 세포 상호작용을 매개하여 조직의 구조 형성과 유지, 그리고 태아 형태발달에 중요한 역할을 한다.(2) 또한 down-regulation에 의해 활성도가 저하되면 상피세포가 서로 분리되어 침윤

책임저자 : 백무준, 충남 천안시 봉명동 23-20
☎ 330-721, 순천향대학교 천안병원 외과학교실
Tel: 041-570-2147/2140, Fax: 041-571-0129
E-mail: ssurge@sparc.schch.co.kr

접수일 : 2001년 4월 9일, 게재승인일 : 2001년 4월 13일
본 논문은 2000년 대한외과학회 춘계학회에서 구연 발표됨.

할 가능성이 높아진다.(3) 악성 종양의 침윤과 전이는 종양세포와 숙주의 특성에 따라 여러 단계의 복잡한 과정을 거쳐서 발생하게 된다. 원발성 병변에서 종양세포가 박리되는 것이 전이과정의 시초이면서 가장 중요한 단계로 알려져 있다.(4) Cadherin 활성도의 억제는 cadherin유전자 발현의 억제나 발현된 cadherin 분자의 기능이 소실되어 나타난다고 생각되어지고 있다.(5) 인체발생 악성종양에서 cadherin 발현의 이상을 연구한 Takeichi(5)에 의하면 위암 종에서 종양의 분화가 좋은 경우 E-cadherin의 발현이 균질하고 강하게 나타났고, 종양 세포의 분화가 나쁜 경우에는 E-cadherin의 발현에 이상이 나타났다고 하며 E-cadherin의 소실과 종양의 악성도는 서로 관련성이 있는 경향을 보인다고 하였다. Cadherin은 catenin과 복합체를 이룬 다음 또 다른 세포골격물질과 결합 후 각 세포의 actin bundle과 결합함으로써 세포와 세포간의 부착이 일어나게 된다.(6) α -catenin은 E-cadherin과 연관된 단백질로 E-cadherin의 세포질부분에 결합하여 E-cadherin의 기능을 조절하는데, E-cadherin과 마찬가지로 α -catenin도 암종의 침습과 전이와 상관관계가 있다는 많은 발표가 있다. α -catenin 단백질이 없는 PC9 폐암세포주는 E-cadherin을 갖고 있음에도 불구하고 각각의 세포가 강하게 결합되지 못할 뿐만 아니라 α -catenin 유전자를 트랜스팩션시키면 세포간 유착을 유발시킬 수 있다.(7) 이렇듯 세포간 부착관계를 자세히 살펴보기 위해서는 E-cadherin의 발현양상 뿐만 아니라 α -catenin의 발현양상도 보는 것이 중요하다. Gofuku 등은 인체발생 식도암, 위암 대장암에서 E-cadherin, α -catenin 발현의 감소와 암종의 침습 및 전이와 밀접한 관계가 있음을 발표하면서 E-cadherin보다는 α -catenin의 발현여부가 종양의 침습 및 전이와 좀더 밀접한 관계가 있다는 것을 발표하였다.(8) 본 연구에서는 대장암종에서 면역조직화학적 방법으로 E-cadherin과 α -catenin의 발현양상을 관찰하여 대장암종의 임상병리학적 소견과의 상관관계를 살펴봄으로써 이들이 대장암종의 진행을 예견할 수 있는 지표로서의 의의를 살펴보았다.

방 법

1) 연구 대상

본 실험에 사용된 연구대상은 1992년 1월부터 1997년 12월까지 순천향대학교 천안병원 일반외과에서 대장암으로 진단받고 수술을 시행한 환자 중 수술 후 조직보관상태가 양호한 대장암환자 129예와 동일수의 정상조직을 대상으로 하였다. 연구 대상환자의 의무기록지를 검토하여 나이, 성별, 병기 및 원격전이 유무를 조사하고, 병리조직 보고서에서 분화정도, 침윤깊이 및 림프관 전이 유무를 조사하였다. 총 129예의 대장암환자 중 남자가 76예(58.9%), 여자가 53예(41.1%)였고, 평균연령은 62세였다. 1999년 7

월까지 평균 59개월(중앙값: 51개월) 동안 추적관찰하여 생존율을 측정하였다.

2) 연구 방법

모든 예의 hematoxylin-eosin 염색표본을 재검색하고 종양을 대변할 수 있는 가장 대표적인 파라핀 포매 블록 하나를 선택하여 통상의 ABC 방법으로 E-cadherin과 α -catenin의 면역조직화학적 염색을 시행하였다. Paraffin 포매 절편을 5 μ m 두께로 박절한 후 조직 슬라이드를 57°C oven에서 1시간 고정 후 xyline과 grade alcohol을 거쳐 증류수로 2회 수세한 후 microven에서 20분간 가온하여 30분간 식힌 후 수세하였다. 내인성 peroxidase를 제거하기 위하여 3% 과산화수소(3% H₂O₂)에 30분간 작용시킨 후 증류수로 함수시키고 phosphate buffered saline (PBS)에 5분간 3회 처리 후 비 특이적인 바탕 착색을 감소시키기 위해 정상 혈청(Zymed. LAB-SA DETECTION SYSTEM Kit, USA)을 10분간 반응시킨 후 수세하지 않고 1 : 100으로 희석된 E-cadherin (Quartett, Berlin, Germany)과 α -catenin (Zymed, USA)으로 상온에서 1시간 반응시킨 후 PBS로 3회 3분씩 수세하고 이차항체(Zymed. LAB-SA DETECTION SYSTEM Kit)를 20분간 작용시켰다. 그 후 PBS buffer (pH 7.4)로 3분씩 3회 수세하고 Streptavidin (Zymed. LAB-SA DETECTION SYSTEM Kit)을 20분간 작용시켰다. PBS buffer (pH 7.4)로 3분씩 3회 수세하고 DAB Kit (Zymed laboratories, INC)로 5~10분간 발색하고 수세하였으며 hematoxyline에 5분간 핵 염색하여 탈수 투명과정을 거쳐 permount로 봉입 후 관찰하였다. E-cadherin 및 α -catenin의 발현판정은 세 가지로 나누어 하였는데, 막성발현의 강도가 주위의 비종양성 조직의 반응 강도와 같으면서, 진종양조직에서 균질한강도를 보이면 2등급(++), 막성 발현 및 세포질성 발현이 약하거나, 비균질하게 보이면 1등급(+), 발현이 되지 않는 경우는 음성(-) 발현군으로 표현하였다.

3) 통계처리

자료의 입력 및 필요한 통계분석은 SPSS program을 이용하였다. 자료의 분포에 대한 1차적인 분석 후 연속변수의 평균에 대한 차이는 student's t-test로 검정하였으며 범주형 자료는 Chi-square test를 이용하였다. 생존률은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 산출하였으며, 생존율에 영향을 미치는 혼란변수를 통제하기 위한 다변량 분석은 Cox proportional hazard model을 이용하여 독립적인 설명변수를 알아보고자 하였다. 모든 통계적 분석은 양측 검정을 이용하였으며 유의성은 p값이 0.05 이하인 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1) E-cadherin 및 α -catenin의 발현 양상

총 129예의 대장암환자 중 남자가 76예(58.9%), 여자가 53예(41.1%)였고, 평균연령은 62세였다. 1999년 7월까지 평균 59개월(중앙값: 51개월) 동안 추적관찰하여 생존율을 측정하였다. 129예의 정상조직에서의 E-cadherin 및 α -catenin의 발현은 모두 막성발현을 보였다(Fig 1A, B). 또한 E-cadherin은 129예 중 1등급(+)이 66예, 2등급(++)이 5예, 음성(-) 발현이 58예로 음성 발현율이 45%였고, α -catenin은 1등급(+)이 56예, 2등급(++)이 20예, 음성(-) 발현이 53예로 음성발현율이 42%였다(Table 1, Fig 2A, B). E-cadherin과 α -catenin의 각각의 발현양상은 서로 통계학적으로 유의하게 상관관계가 있었다(Table 2).

2) E-cadherin 및 α -catenin의 발현과 임상병리적 소견과의 관계

Dukes 분류와의 연관관계를 보면 총 129예 중 A는 23예,

Table 1. Expression of E-cadherin and α -catenin (n=129)

	Expression grade		
	-	+	++
E-cadherin (%)	58 (45)	66 (51)	5 (4)
α -catenin (%)	53 (41)	56 (43)	20 (16)

- = Negative expression; + = weakly expression on membrane or cytoplasm; ++: strongly expression

B는 52예, C는 43예, D는 11예였는데, E-cadherin 발현양상과 비교해 보면 음성 발현이 Dukes B에선 5예(3.9%), C에서는 42예(32.6%), D에선 11예(8.5%)로 병기가 진행될수록 음성발현율이 통계학적으로 유의하게 증가했으며($p < 0.05$), α -catenin에서도 음성 발현이 Dukes B에선 1예(0.8%), C에선 42예(32.6%), D에선 10예(7.8%)로 음성발현과 Dukes 분류와 상호 연관관계가 있는 것으로 나왔다($p < 0.05$). 종양의 조직학적 분화도와와의 연관을 보면, 고분화암 35예 중 E-cadherin이 9예(7%), α -catenin이 9예(7%), 중등도 분화암 77예 중 E-cadherin이 36예(27.9%), α -catenin이 32예(24.8%), 저분화암 13예 중, E-cadherin이 10예(7.8%), α -catenin이 9예(7%)가 음성발현되어 E-cadherin 및 α -catenin 모두 통계학적으로 유의하게 분화도가 나쁠수록 음성발현율이 높게 나왔다($p < 0.05$). 림프절로는 총 52예가 전이되었는데, 52예 중 E-cadherin에서는 51예(39.5%)가, α -catenin에서는 50예(38.8%)가 음성발현되어 림프절 전이가 있을수록 통계학적으로 유의하게 두 군 다 발현을

Table 2. Relationship between E-cadherin and α -catenin expression in primary tumor (n=129)

E-cadherin (%)	α -catenin expression (%)*		
	-	+	++
-	51 (39.5)	6 (4.7)	1 (0.8)
+	1 (0.8)	49 (38.0)	16 (12.4)
++	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.3)

* $P < 0.05$ (Fisher's exact probability test)
 - = Negative expression; + = Weakly expression on membrane or cytoplasm; ++ = strongly expression

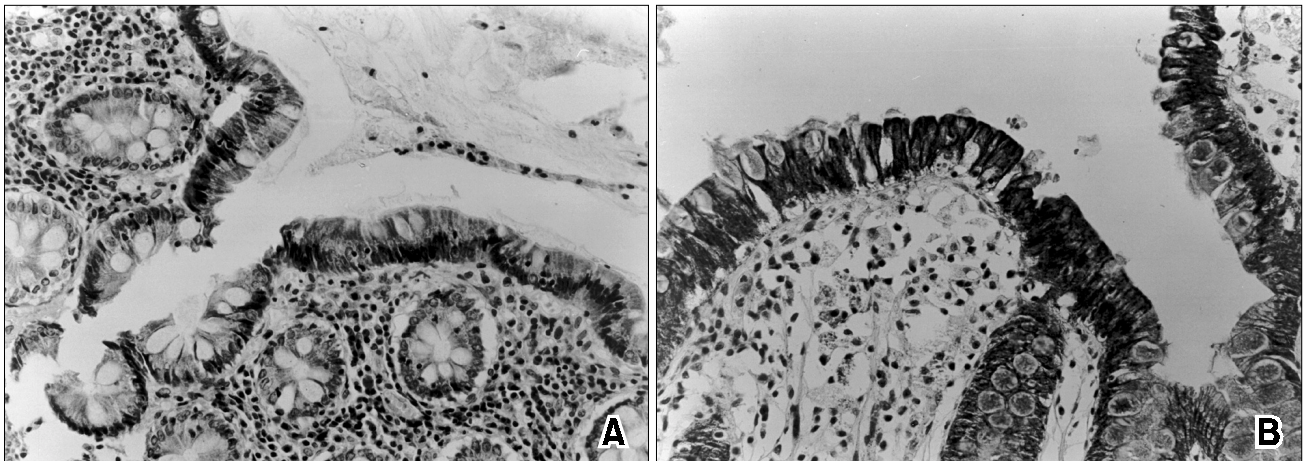


Fig. 1. A: E-cadherin is expressed in terminally differentiated normal surface epithelium (Immunoperoxidase, DAB, $\times 200$). B: α -catenin is expressed in the terminally differentiated normal surface epithelial cell (Immunoperoxidase, DAB, $\times 200$).

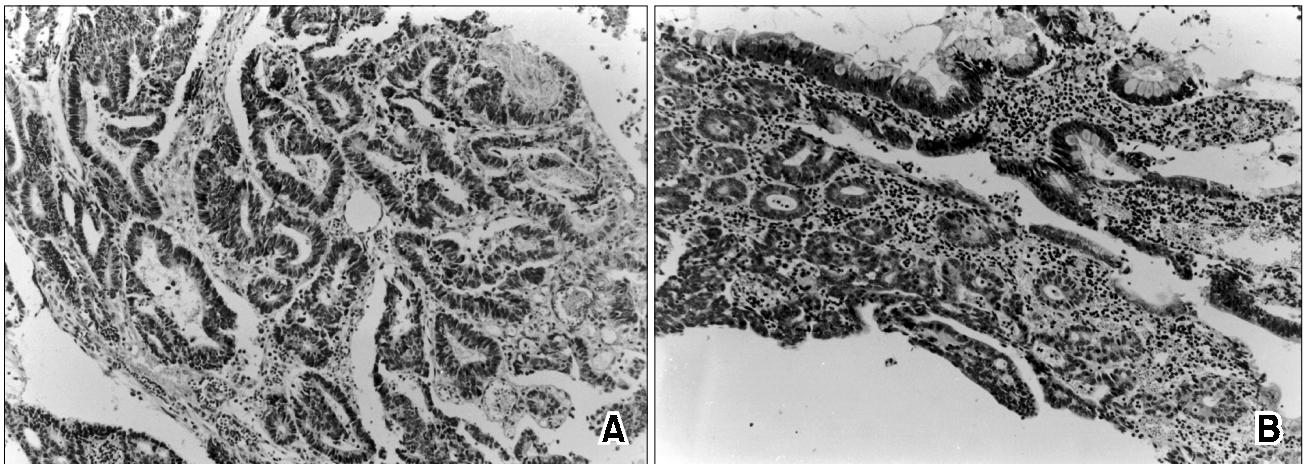


Fig. 2. A: E-cadherin is not expressed in the moderately well differentiated adenocarcinoma (Immunoperoxidase, DAB, $\times 100$). B: The expression of α -catenin is much decreased in the tumor cells compared to the normal surface epithelium, which express α -catenin strongly (Immunoperoxidase, DAB, $\times 200$).

Table 3. Relationship between E-cadherin expression and clinicopathologic finding

Clinicopathologic finding	E-cadherin expression				P value
	Negative (-) (n=58)	Weak (+) (n=66)	Strong (++) (n=5)	Total (n=129)	
Mean age	60	63	49	62	NS
Sex					NS
Male	37	37	2	76	
Female	21	29	3	53	
Depth of invasion					NS*
Tis, T1, T2	3	20	3	26	
T3, T4	55	46	2	103	
Dukes' stage					p < 0.05
A		20	3	23	
B	5	45	2	52	
C	42	1		43	
D	11			11	
Histologic degree [†]					P < 0.05
Well	9	24	2	35	
Moderate	36	38	3	77	
Poor	10	3		13	
Mucinous	3	1		4	
Lymph node metastasis					P < 0.05
Yes	51	1		52	
No	7	65	5	77	

*NS = not significant; [†]Well = well differentiated adenocarcinoma; moderate = moderately differentiated adenocarcinoma; poor = poorly differentiated adenocarcinoma

Table 4. Relationship between α -cadherin expression and clinicopathologic finding

Clinicopathologic finding	α -cadherin expression				P value
	Negative (-) (n=53)	Weak (+) (n=56)	Strong (++) (n=20)	Total (n=129)	
Mean age	61	63	60	62	NS*
Sex					NS*
Male	33	34	9	76	
Female	20	22	11	53	
Depth of invasion					NS*
Tis, T1, T2	3	10	13	26	
T3, T4	50	46	7	103	
Dukes' stage					P < 0.05
A		10	13	23	
B	1	44	7	52	
C	42	1		43	
D	10	1		11	
Histologic degree [†]					P < 0.05
Well	9	16	10	35	
Moderate	32	35	10	77	
Poor	9	4		13	
Mucinous	3	1		4	
Lymph node metastasis					P < 0.05
Yes	50	2		52	
No	3	54	20	77	

*NS = not significant; [†]Well = well differentiated adenocarcinoma; moderate = moderately differentiated adenocarcinoma; poor = poorly differentiated adenocarcinoma

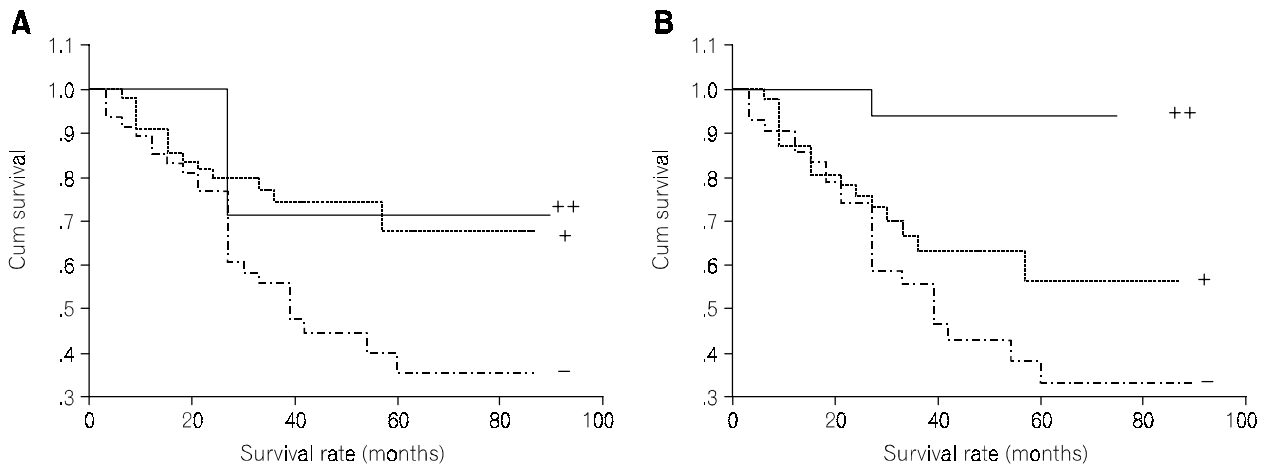


Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves according to E-cadherin (A) and α -catenin (B) expression of primary tumor. A and B curves show no statistically significant survival advantage in patients with tumors displaying absent expression compared with displaying expression. (-: Negative expression +: weakly expression on membrane or cytoplasm, ++: strongly expression).

이 감소하였다(Table 3, 4). 생존율과의 관계를 보면, E-cadherin 발현은 생존율과 연관이 없는 것으로 나왔고, α -catenin도 음성발현된 군과 양성발현된 군과의 생존율의 차이를 보였으나 통계학적으로 의의는 없었다(Fig. 3).

고 찰

인체의 여러 종류의 조직에서 상피세포들은 강한 세포 간의 유착으로 체계적인 구조물을 형성한다. 하지만, 암세포들 간의 유착성이 정상적인 세포보다 약하다는 견해가 이미 1944년에 제시된 바 있으며(9), 이 감소된 유착성으로 인해 종양 세포의 침윤성이 획득된다.

이러한 배경 하에, 암세포에서 상호 유착성이 감소되는 기전을 밝히고, 그것의 생물학적인 성향에 끼치는 영향을 평가하려는 시도들이 계속되고 있다. 종양세포의 침윤과 전이는 자신이 능동적으로 혹은 주위조직의 구조변화를 매개하는 단백질 분자에 의해 세포와 세포사이, 그리고 세포와 기질 혹은 내피세포와의 부착에 의해 세포가 탈락과 부착을 하는 복잡한 단계를 거쳐 일어난다. 세포의 유착에 관여하는 분자들은 크게 칼슘이온 의존성 군과 칼슘이온 비의존성 군으로 나뉘며, 그중 칼슘이온 의존성 유착 분자들을 “cadherin”이라 하고, 이것은 칼슘이온 비의존성 군보다 더 강한 세포 간의 유착을 일으킨다고 한다.(10) Cadherin은 기본구조와 분자적 특성에 따라 신경성의 N-cadherin, 태반성의 P-cadherin, 근육성의 M-cadherin, 망막성의 R-cadherin 등이 있으며 일부는 이미 그 구조가 밝혀져 있다.(11,12) 지금까지 밝혀진 여러 종류의 cadherin 중 E(epithelial)-cadherin은 거의 모든 상피세포에 존재하는 것으로서, 상피세포간의 유착과 상피 조직의 항상성 유지를 관장하는 가장 중요한 매개체이며, 세포내 domain은 actin

사상체(filament)에 결합시키는 catenin α , β 그리고 γ 라고 불리는 세 가지의 세포 내 단백질에 결합한다. 종양조직에서 세포부착분자인 E-cadherin의 발현이 감소하면 종양세포는 탈분화하고, 세포 부착과 극성 배열이 소실되며, 세포와 세포 그리고 기저막과 부착을 하지 못하여 종양세포는 원발소에서 떨어져 나와 침윤성을 갖게 되므로 상피암 중에서 E-cadherin은 침윤성과 전이 억제인자로 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

E-cadherin의 변성은 세포 분화의 소실을 초래하고, 세포를 원래의 위치에서 이탈시켜 림프절이나 다른 장기로 전이되게 한다는 연구들도 보고되고 있다. 일반적으로 종양의 분화가 좋고 종양세포의 부착이 좋을수록 E-cadherin의 발현은 균질하게 유지되고, 분화도가 나쁜 종양에서 E-cadherin의 발현은 불안정하거나 소실되는 것으로 알려져 있다.(13)

이러한 이론들을 토대로, 정상적인 E-cadherin 발현의 소실과 종양의 예후 사이에 모든 상관성이 있다는 보고들이 여러 종류의 종양을 대상으로 이루어지고 있다.(14) 또한, 각질세포 배양시에 E-cadherin에 대한 항체를 주입하여, 정상적인 세포의 중층화 현상의 소실을 유발시킨 실험뿐만 아니라,(15) 역으로 분화도가 나쁜 대장암 세포계에 E-cadherin DNA를 트랜스펙션(transfection)시킴으로써, 세포간 유착이 증가되고 종양의 침윤성이 억제되었다는 실험 결과도 보고되고 있다.(16)

본 연구에서는 대장암 환자의 조직을 면역조직화학 염색법을 이용하여 관찰한 결과 E-cadherin의 음성발현이 전체 129예 중 58예로 음성발현율이 45%로 나타났는데, E-cadherin 발현 감소는 종양의 분화정도, 병기, 림프절 전이와 상관관계가 있었으나 생존율과의 관계가 없는 것으로 나타났다.

Behrens등(17)은 E-cadherin이 없는 세포는 세포 배양 실험에서 극성이 소실된 섬유모 세포와 유사한 모양으로 변하여 침윤성을 나타내는 것을 관찰하였고, Vleminckx등(18)은 E-cadherin 발현이 없는 분화가 나쁜 세포주에 E-cadherin cDNA를 이식하면 침윤성을 방지할 수 있고 E-cadherin 항체를 투여하면 침윤성이 다시 생기는 것을 실험으로 증명하였다. 한편, E-cadherin의 발현이 다양한 종류의 인체 조직과 종양에서 그 장기 특이성에 따라 국소화(localization)되어 나타난다는 연구 결과(19)를 비롯하여 여러 가지 종양을 대상으로 조사한 보고들에서 E-cadherin에 대한 항체를 이용한 면역조직화학적 연구 결과, 정상적인 E-cadherin의 발현은 세포와 세포간, 즉 막성으로 발현되는 반면, 비균질적 발현, 세포성 발현, 그리고 발현되지 않는 경우는 비정상적인 것으로 판단되었다.

이렇게 종양세포 표면에서 E-cadherin이 불균질하게 발현되거나 감소를 보이는 것은 cadherin 유전자의 변이나 소실에 의한 단백질의 감소 또는 그 기능상의 장애로 기인한다거나 또 E-cadherin 발현 감소 외에 매개체 역할을 하는 α -catenin 유전자 결손으로 인한 catenin 발현 소실(20)이나 cadherin과 연관된 단백질의 티로신 인산화로 인한 catenin 분자의 생화학적 변형이 일어나면 상피층의 극성화에 중요한 E-cadherin-catenin-actin 복합체가 만들어지지 못하여 세포간 접촉이 불안정하여 신호전달 과정에 이상이 초래되어 정상적인 막성 E-cadherin 발현이 불가능해지기 때문이라는 실험 결과들로 해석되고 있다.(21)

뿐만아니라, 분화 및 침윤과 같은 생물학적인 과정은 integrin, immunoglobulin superfamily 및 CD 44와 같은 상호 유착에 관여하는 다른 많은 복합체들에 의해서도 조절됨으로, 이러한 유착 분자들과 각각의 수용체에 의해 조절되는 역할간의 기능적인 상호 작용에 대해서도 밝혀져야 할 것이다.(22) Catenin은 catenin α , β , γ 로 구성되며 E-cadherin 분자들을 세포 골격인 세사(microfilament)에 결합시키는 역할을 하고 특히 α -catenin는 cadherin- β -catenin 복합체를 actin 세사에 결합시킨다고 하였다. Morton등(23)은 전이성 암종인 경우에서도 E-cadherin의 발현이 강한 경우를 보고하며 이는 아마도 매개물질의 유전적 변이가 있어 E-cadherin 분자가 정상적으로 존재하지만 세포간 접촉 기능이 저하되어 침윤을 일으킨다고 하였다. 많은 암종에서 E-cadherin 및 α -catenin의 감소가 종양의 침윤과 전이에 관계가 있다는 보고가 있으나 대장암에서는 그 역할이 명확하게 규명된 것이 별로 없다. 대장암에서 E-cadherin 및 α -catenin 발현과 종양의 등급, 병기, 전이, 생존율 등 종양의 예후와의 관계에 대해서는 방광암, 유방암, 위암 등 여러 종양에서의 연구와 마찬가지로 다양한 결과를 보인다. 본 저자들의 연구에서도, α -catenin 발현 감소는 종양의 분화정도, 병기, 림프절 전이와 상관관계가 있었으나 생존율과의 관계가 없었다. 또한 E-cadherin과 α -

catenin의 발현은 상호 연관관계가 있는 것으로 나타났다. Gofuku등(8)은 대장암의 임상병리학적 소견과 E-cadherin 및 α -catenin과의 상관관계를 보면서, E-cadherin의 발현은 종양의 분화도를 제외한 다른 임상병리학적 소견과 연관이 없음을 발표하였다. 이러한 결과는 다른 저자들에 의해 많이 발표되었듯이, E-cadherin이 대장암에서 다르게 기능하기 때문이 아니라, 이들이 다른 장기의 암종, 예를 들면 식도암(80%), 위암(57%), 유방암(53%)에 비해 E-cadherin의 발현감소 비율이 적기 때문으로, Gofuku등(8)은 그 이유를 같은 위장관계의 암종 임에도 불구하고 대장암에서 저분화암의 비율이 위암(45%)에 비해 1% 정도로 대장암의 분화도가 다른 암종에 비해 좋기 때문으로 해석하고 있다. 반면에 α -catenin은 대장암의 분화도, 침윤도,ukes 병기 등과 좋은 상관 관계를 보임을 제시하였다. 또한 cadherin 단백질이 부족한 L세포에서는 α -catenin의 mRNA가 충분히 있음에도 불구하고 α -catenin의 발현이 되지 않으나 cadherin을 transfection시키면 α -catenin 또한 mRNA의 양이 변화가 없어도 발현이 된다는 것을 제시하면서 E-cadherin과 α -catenin이 서로 상관관계가 있음을 발표하였다.(8)

Kinsella등(24)은 대장암에서 E-cadherin은 종양의 분화나ukes 병기와는 상관관계가 없는 것이며, 림프절과 간 전이가 있었던 경우 발현이 감소되었지만 종양의 전이를 예측할 수 있는 인자로서의 가치는 인정할 수 없다고 하였다.

결론

129예의 대장암 환자를 대상으로 면역조직화학적 방법으로 연구한 결과 E-cadherin 및 α -catenin 발현 감소는 종양의 분화정도, 병기, 림프절 전이와 상관관계가 있었으나 생존율과의 관계가 없었다. 또한 E-cadherin과 α -catenin의 발현은 상호 연관관계가 있는 것으로 나타나, 대장암 조직에서 E-cadherin 및 α -catenin 발현의 감소는 종양의 침습 및 전이의 가능성을 시사하는 하나의 인자가 될 것으로 생각한다. 또한 세포의 부착과 탈락은 세포사이의 세포부착분자, 세포골격 단백질, 그리고 신호전달 경로 등의 상호작용에 의하므로 향후 세포 부착 기능과 종양의 침윤성 사이의 관계를 E-cadherin 및 α -catenin의 다른 세포부착분자의 발현과 함께 신호전달 경로에 관련된 분자들에 대한 분자유전학적 분석을 병행하여 검토해 볼 필요가 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Pignatelli M, Vessey CJ. Adhesion molecules: Novel molecular tools in tumor pathology. Hum Pathol 1994;25:849-56.
- 2) Damsky CHJ, Richa D, Solter K, Knudsen SK, Buck CA.

- Identification and purification of a cell surface glycoprotein mediating intercellular adhesion in embryonic and adult tissue. *Cell* 1983;34:455-66.
- 3) Coman DR. Mechanism of the invasiveness of cancer. *Science* 1947;105:347-8.
 - 4) Behrens J. The role of cell adhesion in cancer invasion and metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 1993;24:175-84.
 - 5) Takeichi M. Cadherins, cell adhesion receptors as a morphogenesis regulator. *Science* 1991;251:1451-5.
 - 6) Ozawa M, Baribault H, Kemler R. The cytoplasmic domain of cell adhesion molecule uvomorulin associated with three independent proteins structurally relate in different species. *EMBO J* 1989;8:1711-7.
 - 7) Storkel S, Steart PV, Drenckhahn D, Thoenes W. The human chromophobe cell renal carcinoma: Its probable relation to intercalated cells of the collecting duct. *Virchows Arch [B]* 1989;56:237-45.
 - 8) Junji Gofuku, Hitoshi Shiozaki, Toshimasa Tsujinaka, Masatoshi Inoue, Shigeyuki Tamura, Yuichiro Doki, et al. Expression of E-cadherin and α -catenin in Patients with colorectal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1999;111:29-37.
 - 9) Coman DR. Decreased mutual adhesiveness a property of cells from squamous cell carcinomas. *Cancer Res* 1944;4:625-9.
 - 10) Umbus R, Schalken JA, Aalders TW, Carter BS, Karthaus HF, Schaafsma HE, et al. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high grade prostate cancer. *Cancer Res* 1992;52:5104-9.
 - 11) Lipponen PK, Eskelinen MJ. Reduced expression of E-cadherin is related to invasive disease and frequent recurrence in bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995;121:303-8.
 - 12) Takeichi M. The cadherins: Cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. *Development* 1988;102:639-55.
 - 13) Mayer B, Johnson JP, Leitzl F, Jauch KW, Heiss MM, Schildberg, et al. E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: Down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. *Cancer Res* 1993;53:1690-5.
 - 14) Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, Inoue M, Tahara H, Kobayashi T, et al. Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis. *Cancer Res* 1993;53:1696-701.
 - 15) Wheelock MJ, Jensen PJ. Regulation of keratinocyte intercellular junction organization and epidermal morphogenesis by E-cadherin. *J Cell Biol* 1992;117:415-25.
 - 16) Schipper JH, Frixen UH, Behrens J, Unger A, Jahnke K, Birchmeier W. E-cadherin expression in squamous cell carcinomas of the head and neck inverse correlation with tumor dedifferentiation and lymph node metastasis. *Cancer Res* 1991;51:6328-37.
 - 17) Behrens J, Mareel MM, Van Roy FM, Birchmeier W. Dissecting tumor cell invasion: Epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin-mediated cell-cell adhesion. *J Cell Biol* 1989;108:2435-47.
 - 18) Vlemminckx K, Vakaet L, Mareel M, Fier SW, Van Roy F. Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell* 1991;66:107-19.
 - 19) Eidelman S, Damsky CH, Wheelock MJ, Damjanov I. Expression of the cell-cell adhesion glycoprotein cell-CAM 120/80 in normal human tissues and tumor. *Am J Pathol* 1989;135:101-10.
 - 20) Shimoyama Y, Nagafuchi A, Fujita S, Gotoh M, Takeichi M, Tsukita S, et al. Cadherin dysfunction in a human cancer cell line: Possible involvement of loss of α -catenin expression in reduced cell-cell adhesiveness. *Cancer Res* 1992;52:5770-4.
 - 21) Behrens J, Vakaet L, Friis R, Winterhager E, Van Roy F, Marrel MM, et al. Loss of epithelial differentiation and gain of invasiveness correlates with tyrosine phosphorylation of the E-cadherin/ β -catenin complex in cells transformed with a temperature-sensitive v-src gene. *J Cell Biol* 1993;120:757-66.
 - 22) Pignatelli M. E-cadherin a biological marker of tumor differentiation. *J Pathol* 1993;171:81-2.
 - 23) Morton RA, Ewing CM, Nagafuchi A, Tsukita S, Isaacs WB. Reduction of E-cadherin levels and deletion of the α -catenin gene in human prostate cancer cell. *Cancer Res* 1993;53:3585-90.
 - 24) Kinsella AR, Green B, Hill CL. The role of the adhesion molecule E-cadherin in large bowel tumor cell invasion and metastasis. *Br J Cancer* 1993;67:901-9.